Российское Респираторное Общество

Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа

Декабрь 2013 г.

Коллектив авторов

Чучалин Александр Григорьевич	Директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, Председатель Правления Российского респираторного общества, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава РФ, академик РАМН, профессор, д.м.н.
Авдеев Сергей Николаевич	Заместитель директора по научной работе, заведующий клиническим отделом ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, профессор, д.м.н.
Черняев Андрей Львович	Заведующий отделом патологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, профессор, д.м.н.
Осипова Галина Леонидовна	Ведущий научный сотрудник отдела клинической физиологии и клинических исследований ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, д м.н.
Самсонова Мария Викторовна	Заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, д.м.н.

Оглавление

1. Методология
2. Введение
3. Этиология
4. Эпидемиология тяжелых форм гриппа
5. Клиническая картина
6. Организация оказания помощи больным гриппом
7. Медикаментозная терапия
7.1 Антивирусная терапия
7.2 Антибактериальная терапия.
7.3 Глюкокортикостероиды.
7.4 N-ацетилцистеин.
8. Кислородотерапия.
9. Респираторная поддержка.
9.1. Неинвазивная вентиляция легких.
9.2. Дополнительные методы улучшения оксигенации.
9.3. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).
10. Профилактика и инфекционный контроль в медицинских учреждениях при оказании помощи пациентам с подтвержденным или подозреваемым гриппом.
11. Ключевые положения клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:
поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:
доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:
- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:
- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Таблицы доказательств:
таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:
консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2):

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
C	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе … ___ ____________ 2013 года. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РРО, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. Введение

Вирусы гриппа занимают важное место в структуре заболеваемости людей острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), составляющими до 90% от всех других инфекционных болезней. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), только тяжелыми формами гриппа в мире ежегодно заболевают 3–5 млн человек. Заболевает ежегодно гриппом и другими ОРВИ в РФ – 25–35 млн, из них 45–60% – дети. Экономический ущерб РФ от сезонного эпидемического гриппа составляет до 100 млрд руб./год, или порядка 85% экономических потерь от инфекционных болезней.

Опыт, приобретенный мировым медицинским сообществом в сезон пандемии гриппа A/H1N1/09, свидетельствует о следующем: от 1% до 10% всех пациентов нуждались в госпитализации, и общая летальность больных составила около 0,5%. По данным различных источников, во всем мире было зафиксировано от 17,4 до 18,5 тысячи летальных случаев (лабораторно подтвержденных) от пандемического гриппа A/H1N1/09. В августе 2010 г. генеральный директор ВОЗ Маргарет Чен объявила о завершении пандемии гриппа H1N1, при этом она в своем заявлении подчеркнула, что «…имеющиеся фактические данные и опыт, приобретенный во время прошлых пандемий, позволяют предположить, что вирус будет продолжать вызывать тяжелую болезнь в более молодых возрастных группах, по меньшей мере, в непосредственный послепандемический период».

3. Этиология

Грипп – острое респираторное вирусное заболевание, этиологически связанное с представителями трех родов – *Influenza A virus* (вирусы гриппа A), *Influenza B virus* (вирусы гриппа B) и *Influenza C virus* (вирусы гриппа C) – из семейства *Orthomyxoviridae*.

На поверхности вириона (вирусной частицы) вируса гриппа А имеются две функционально-важные молекулы: гемагглютинин (с помощью которого вирион прикрепляется к поверхности клетки-мишени); нейраминидаза (разрушающая клеточный рецептор, что необходимо при почковании дочерних вирионов, а также для исправления ошибок при неправильном связывании с рецептором).

В настоящее время известны 16 типов гемагглютинина (обозначаемые как H1, H2, …, H16) и 9 типов нейраминидазы (N1, N2, …, N9). Комбинация типа гемагглютинина и нейраминидазы (например, H1N1, H3N2, H5N1 и т. п.) называется субтипом: из 144 (16 × 9) теоретически возможных субтипов на сегодняшний день известны не менее 115.

Природным резервуаром вируса гриппа А являются дикие птицы водно-околоводного экологического комплекса (в первую очередь, речные утки, чайки и крачки), однако вирус способен преодолевать межвидовой барьер, адаптироваться к новым хозяевам и длительное время циркулировать в их популяциях. Эпидемические варианты вируса гриппа А вызывают ежегодный подъем заболеваемости и раз в 10–50 лет — опасные пандемии.

Вирус гриппа В не вызывает пандемии, но является возбудителем крупных эпидемических вспышек.

Вирус гриппа С вызывает локальные эпидемические вспышки в детских коллективах. Наиболее тяжело инфекция протекает у детей младшего возраста.

Пандемия гриппа в 2009 г., получившая известность как «свиной грипп», была вызвана именно вирусом A/H1N1/09, обладающим наибольшим генетическим сходством с вирусом свиного гриппа. «Свиной грипп» – это комбинация генетического материала уже известных штаммов – гриппа свиней, птиц и человека. Происхождение штамма точно неизвестно, а эпидемическое распространение данного вируса не удалось установить среди свиней. Вирусы этого штамма передаются от человека к человеку и вызывают заболевания с симптомами, обычными для гриппа.

4. Эпидемиология тяжелых форм гриппа

Одним из наиболее ярких примеров высокой заболеваемости тяжелыми формами гриппа является картина недавней пандемии «свиного» гриппа A/H1N1/09. В Российской Федерации за октябрь–декабрь 2009 г. переболело гриппом и ОРВИ 13,26 млн. человек (на 5,82 млн. больше 2008 года), при этом гриппом переболело 4,1% от общей численности населения. В общей структуре на долю взрослого населения РФ пришлось 61% случаев заболевания, в возрасте 18–39 лет зарегистрировано 44,2% от всех лабораторно подтвержденных случаев гриппа A/H1N1/09. Необходимо отметить, что примерно у 40% больных, которым потребовалась госпитализация и среди которых отмечены летальные исходы, не было выявлено сопутствующей патологии до момента заболеванием гриппом A/H1N1/09. С начала пандемии выделено более 551 тыс. вирусов гриппа, из них 78% относились к гриппу A/H1N1/09.

Таким образом, эпидемический сезон заболеваемости гриппом и ОРВИ в 2009 г. отличался от предыдущих рядом особенностей:

- более ранним началом (сентябрь–октябрь против декабря–января в прошлом);
- сочетанием заболеваемости сезонным гриппом и пандемией гриппа, вызванного новым, реассортантным вирусом A/H1N1/09, содержащим гены свиного, птичьего и человеческого вирусов гриппа;
- вовлечением в эпидемический процесс лиц всех возрастных групп, но более часто детей и молодых лиц;
- более частым поражением нижних дыхательных путей с развитием прогрессирующей пневмонии и ОРДС у детей и лиц молодого и среднего возраста.

5. Клиническая картина

Инкубационный период при гриппе составляет от двух до семи дней.

К критически больным пациентам относят лиц, у которых имеет место быстро прогрессирующее заболевание нижних дыхательных путей, пневмония, острая дыхательная недостаточность (ОДН) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Практически во всех странах мира среди больных гриппом A/H1N1/09, госпитализированных в стационар и ОРИТ, основной проблемой являлась прогрессирующая ОДН: пневмония была диагностирована у 40-100% больных, а ОРДС – у 10-56% больных. Другие серьезные осложнения грипп A(H1N1)

включали в себя вторичную инвазивную бактериальную инфекцию, септический шок, почечную недостаточность, полиорганную недостаточность, миокардит, энцефалит и ухудшение имеющихся хронических заболеваний, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или застойная сердечная недостаточность.

Пневмония может быть частью континуума развития гриппа, т.е. может быть вызвана непосредственно вирусом (первичная или вирусная пневмония) или может быть вызвана сочетанной вирусной и бактериальной инфекцией, как правило, через несколько дней после стабилизации острого состояния (вторичная или вирусно-бактериальная пневмония).

Наиболее грозными признаками тяжелого заболевания гриппом являются быстрое прогрессирование ОДН и развитие мультидолевого поражения легких. Такие больные на момент обращения или поступления в стационар имеют выраженную одышку и тяжелую гипоксемию, которые развиваются через 2-5 дней после появления типичных для гриппа симптомов.

При рентгенографии грудной клетки выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения, расходящиеся от корней легких, что может симулировать картину кардиогенного отека легких. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализуются в базальных отделах легких. Также может присутствовать и небольшой плевральный или междолевой выпот. Достаточно часто выявляются двусторонние (62%) и мультидолевые (72%) легочные инфильтраты.

Компьютерная томография (КТ) легких является более чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии. Основными находками при первичной пневмонии, вызванной вирусом гриппа, являются двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидации, имеющие преимущественно перибронховаскулярное или субплевральное распространение и расположенные в нижних и средних зонах легких.

При классической вирусно-бактериальной пневмонии интервал между возникновением первых респираторных симптомов и признаками вовлечения в процесс паренхимы легких может составлять несколько суток, в течение этого периода может наблюдаться даже некоторое улучшение состояния больного. Рентгенографическая картина легких при вторичной пневмонии может быть представлена комбинацией диффузных инфильтратов с очагами фокальной консолидации.

6. Организация оказания помощи больным гриппом

К **группам риска тяжелого течения** гриппа относятся следующие лица [**B**]:

- Младенцы и дети младшего возраста, особенно дети, младше 2 лет;
- Беременные женщины;
- Лица любого возраста с хронической болезнью легких (астма, ХОБЛ);
- Лица любого возраста с заболеваниями сердечнососудистой системы (например, с застойной сердечной недостаточностью);
- Лица с нарушениями обмена веществ (например, с диабетом);

- Лица с хроническими заболеваниями почек, хроническими заболеваниями печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или иммунодефицитами, либо по причине первичных иммунодефицитов, таких как ВИЧ-инфекция, либо в связи с вторичными состояниями, такими как прием лекарств, подавляющих иммунитет, или наличие злокачественных образований;
- Дети, получающие лечение аспирином по поводу хронических заболеваний;
- Лица в возрасте 65 лет и старше;
- Лица с морбидным ожирением.

Признаками прогрессирования заболевания являются [C]:

- нарастание температуры тела или сохранение высокой лихорадки более 3 дней,
- появление одышки в покое или при физической нагрузке,
- цианоз,
- кровянистая или окрашенная кровью мокрота,
- боли в груди при дыхании и кашле,
- артериальная гипотония,
- изменение психического статуса.

При появлении вышеперечисленных симптомов необходима специфическая антивирусная терапия и направление заболевшего человека в специализированный стационар.

Экстренная госпитализация в стационар показана при наличии следующих критериев [D]:

- тахипноэ более 24 дыханий в минуту,
- гипоксемия (SpO_2 <95%),
- наличие очаговых изменений на рентгенограмме грудной клетки.

При госпитализации больного в процессе его первичного обследования в условиях **приёмного отделения стационара** необходима комплексная оценка клинических проявлений гриппа, в первую очередь характера поражения органов дыхания, степени компенсации сопутствующих болезней, основных физиологических констант: частоты дыхания и пульса, АД, насыщения крови кислородом (SpO_2), диуреза. Обязательно проведение рентгенографии (или широкоформатной флюорографии) лёгких, ЭКГ. Осуществляется стандартное лабораторное обследование, взятие материала для специфической диагностики – ОТ-ПЦР, серологические реакции (диагностическое значение имеет нарастание титра антител в 4 раза и более).

В процессе лечения необходим регулярный мониторинг основных клинико-лабораторных параметров, так как у пациентов, у которых первоначально проявляются симптомы неосложнённого гриппа, заболевание может прогрессировать в течение 24 ч в более тяжелую форму. Известны случаи молниеносного развития ОДН/ОРДС (в течение от 1-ого до 8-и часов) у пациентов с отсутствием предикторов тяжёлого течения гриппа.

Показания для перевода в ОРИТ [B]:

- Клиническая картина быстро прогрессирующей острой дыхательной недостаточности (ЧД > 30 в мин, SpO2 < 90%, АДсист. < 90 мм рт.ст.
- Другая органная недостаточность (острая почечная недостаточность, энцефалопатия, коагулопатия и др.).

7. Медикаментозная терапия.

7.1. Антивирусная терапия

Антивирусными препаратами выбора являются ингибиторы вирусной нейраминидазы осельтамивир и занамивир [A]. В связи с устойчивостью вируса гриппа A/H1N1/2009 к блокаторам М2-белка применение амантадина и римантадина нецелесообразно [C].

Обычно осельтамивир (Тамифлю®) применяется перорально в капсулах по 75 мг или в виде суспензии, приготавливаемой из порошка 12 мг/мл *ex tempore.*

Занамивир (Реленза®) взрослым и детям старше 5 лет используется в следующем режиме: 2 ингаляции по 5 мг два раза в день в течение 5 дней. Занамивир может применяться в случаях резистентности вируса A/H1N1/2009 к осельтамивиру [D]. Согласно информации ВОЗ (2009), изучается эффективность внутривенного применения занамивира и альтернативных противовирусных препаратов (перамивир, рибавирин) в случаях резистентности вируса A/H1N1/2009 к осельтамивиру. Занамивир является также препаратом первого выбора у беременных женщин [D].

Отечественный препарат имидазолилэтанамид пентадидовой кислоты (Ингавирин®) является новым оригинальным отечественным противовирусным препаратом, эффективность которого в клинических исследованиях доказана в ведущих научных центрах России [D]. Обычно применяется перорально однократно в дозе 90 мг в сутки.

Следует отметить, что максимальный лечебный эффект от применения этих препаратов отмечен только при начале лечения в первые 2 дня болезни.

Имеются сведения о том, что у больных тяжёлыми формами пандемического гриппа A/H1N1/2009 с развитием вирусной пневмонии на фоне стандартной терапии выявляется более высокая интенсивность вирусной репликации (вирусная нагрузка) и длительное (7–10 дней) выявление вируса в бронхиальном содержимом. Это делает обоснованным увеличение дозы противовирусных препаратов (взрослым осельтамивир по 150 мг дважды в день) и удлинение курса лечения до 7–10 дней [D].

Опыт Института пульмонологии по применению противовирусных препаратов свидетельствует о следующем: осельтамивир при тяжелом течении гриппа назначают в дозе 150 мг два раза в сутки, Ингавирин® в дозе 90 мг, эффективность оценивается в ближайшие 4-6 часов. Если в этот период не произошло снижения температуры и уменьшения общих интоксикационных проявлений, то назначается повторная доза. Т.е. проводится режим индивидуального титрования дозы, таким образом, суточная доза Ингавирина может составить до 3-4 капсул в день. Если в течение 24 часов не удалось добиться изменения самочувствия больных, необходимо провести

ревизию диагноза и возможно назначение двойной антивирусной терапии: Ингавирин (180 мг в сутки) + Тамифлю® (150–300 мг в сутки).

Таблица 1. Лечение взрослых больных тяжелыми и осложненными формами гриппа:

Препарат	**Схема назначения**
Осельтамивир (Тамифлю®)	150 мг 2 раза / сут в течение 5-10 дней (суточная доза 300 мг)
Занамивир (Реленза®)	2 ингаляции по 5 мг два раза в день в течение 5 дней (только у спонтанно дышащих пациентов!)
Осельтамивир (Тамифлю®) в комбинации с имидазолилэтанамид пентадидовой кислотой (Ингавирином®)	150 мг 2 раза / сут в течение 5-10 дней (суточная доза 300 мг); 180 мг 1 раз / сут в течение 5-10 дней

7.2. Антибактериальная терапия.

При подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии антибактериальная терапия должна проводиться в соответствии с принятыми рекомендациями по ведению больных с внебольничной пневмонией [C]. Вирусная инфекция сезонным гриппом и предыдущие пандемии гриппа продемонстрировали повышенный риск развития бактериальных инфекций *Staphylococcus aureus*, которые могут протекать в тяжелой форме, носить быстро прогрессирующий характер, вызывать некроз и, в некоторых случаях, вызываться штаммами, устойчивыми к метициллину. В случае использования антибиотиков при подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию у пациентов с гриппом, необходимо, по возможности, руководствоваться результатами микробиологических исследований.

7.3. Глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты.

Так называемые стрессовые (или малые/средние) дозы глюкокортикостероидов (ГКС) могут быть эффективны у больных с рефрактерным септическим шоком и с ранней фазой ОРДС [B]. Положительная роль же ГКС при тяжелых формах вирусной инфекции A/H1N1 без рефрактерного сепсиса / раннего ОРДС не подтверждена опытом сезона эпидемии 2009-2010 гг.

При гриппе следует избегать назначения салицилатов (аспирина и продуктов, содержащих аспирин) детям и молодежи (моложе 18 лет) вследствие риска развития синдрома Рейе. Предпочтение имеют парацетамол или ацетаминофен, назначаемые перорально или в виде свечей.

7.4. N-ацетилцистеин.

Одним из важных звеньев патогенеза ОРДС, в том числе и вследствие тяжелого гриппа, является оксидативное повреждение структур легких, т.е. повреждение, вызываемое активными формами кислорода (свободными радикалами). Одним из немногих лекарственных препаратов, способных увеличить эндогенный пул GSH, является N-ацетилцистеин (NAC). В ряде рандомизированных клинических исследований было показано, что назначение больным ОРДС высоких доз NAC (40-150 мг/кг веса в сутки) ускоряет разрешение ОРДС, повышает индекс оксигенации и уменьшает длительность респираторной поддержки [C].

8. Кислородотерапия.

Главной задачей лечения острой дыхательной недостаточности (ОДН) является обеспечение нормальной оксигенации организма, т.к. выраженная гипоксия обладает потенциально летальными эффектами.

Согласно рекомендациям ВОЗ 2009 г, «в ходе приема… и на регулярной основе во время последующего лечения госпитализированных пациентов необходимо, по возможности, контролировать с помощью пульсоксиметра степень насыщения кислородом (SpO_2). В целях устранения гипоксемии следует производить терапию кислородом» [D]. Показаниями к O_2-терапии является $PaO_2 < 60$ мм рт ст. или $Sa(p)O_2 < 90\%$ (при $FiO_2 = 0.21$, т.е. при дыхании воздухом). Считается оптимальным поддержание $Sa(p)O_2$ в пределах 88-95% или PaO_2 – в пределах 55-80 мм рт ст. В некоторых клинических ситуациях, например, во время беременности, целевой уровень $Sa(p)O_2$ может быть повышен до 92-95%. При проведении кислородотерапии, кроме определения показателей $Sa(p)O_2$ и PaO_2, желательно также исследовать показатели напряжения углекислоты в артериальной крови ($PaCO_2$) и pH. Необходимо помнить, что после изменения режимов кислородотерапии стабильные значения газов крови устанавливаются только через 10-20 минут, поэтому более ранние определения газового состава крови не имеют значения.

9. Респираторная поддержка.

Подавляющее большинство пациентов с ОДН нуждаются в проведении интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [A]. Задачи респираторной поддержки больных с ОДН, вызванной гриппом:

• Коррекция нарушений газообмена (достижение PaO_2 в пределах 55-80 мм рт ст., $Sa(p)O_2$ – 88-95%);

• Минимизация риска развития баро- и волюмотравмы;

• Оптимизация рекрутирования альвеол;

• Раннее отлучение больного от респиратора;

• Проведение комплекса специальных мероприятий, направленных на ограничение риска распространения вируса от больного к персоналу и другим больным.

Во время пандемии вируса гриппа A/H1N1/09 накоплен опыт применения протективной вентиляции легких, с использованием малых V_T и подхода «открытого легкого», данная стратегия была выбрана для профилактики ВИПЛ [A]. Так, среди когорт больных, описанных в Канаде и США, от 68% до 80% больных получали респираторную поддержку в режимах pressure control или assist-control с целевым V_T (≈6 мл/кг) и $P_{PLAT} < 30\text{-}35$ см H_2O.

Принципы респираторной поддержки при ОРДС, вызванном вирусом гриппа, представлены в **таблице 2**.

Таблица 2. Принципы респираторной поддержки при ОРДС, вызванным вирусом гриппа.

Респиратор	Респиратор для проведения респираторной поддержки больным с ОРДС, вызванным гриппом A/H1N1/09, должен удовлетворять следующим условиям: • Современный респиратор для интенсивной терапии; • Автоматическая компенсация объема вследствие компрессии газа в контуре (или измерение в Y-трубке); • Экран, позволяющий наблюдать за кривыми давление/время и поток/время; • Мониторинг давления плато; • Измерение «внутреннего» PEEP или общего PEEP (PEEPtot = PEEP + PEEPi). Для транспорта больных внутри стационара рекомендуется использование транспортных респираторов последнего поколения, позволяющих проводить точную настройку PEEP, дыхательного объема (V_T) и фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) и оснащенных системами мониторинга, близкими к таковым у реанимационных респираторов.
Режимы вентиляции.	Так как ни один режим респираторной поддержки не продемонстрировал свое преимущество при ОРДС, рекомендован выбор вентиляции, контролируемой по объему, вспомогательно-контролируемый режим (VAC). Данный режим – наиболее распространенный в современных ОРИТ и наиболее простой. Также рекомендован выбор постоянного инспираторного потока (прямоугольный профиль), 50-60 л/мин и использование инспираторной паузы 0,2-0,3 сек (для возможности проведения мониторинга давления плато).
Дыхательный объем.	Рекомендовано использование дыхательного объема (V_T) 6 мл/кг должной массы тела. Должная масса тела рассчитывается по формуле: • Должная масса тела = X + 0,91 (рост в см – 152,4). Женщины: X = 45,5. Мужчины: X = 50. В **таблице ниже** представлен рекомендуемый V_T в зависимости от пола пациента и его роста:

Рост (см)	**150**	**155**	**160**	**165**	**170**	**175**	**180**	**185**	**190**	**195**	**200**
Женщины V_T (мл)	**260**	**290**	**315**	**340**	**370**	**395**	**425**	**450**	**480**	**505**	**535**
Мужчины	**290**	**315**	**340**	**370**	**395**	**425**	**450**	**480**	**505**	**535**	**560**

	V_T (мл)											

Частота дыхания.	Рекомендовано использование частоты дыхания 20–35/мин, которая регулируется для достижения $PaCO_2$, при котором pH находится в диапазоне от 7,30 до 7,45. Изначально, выбирается частота дыхания, позволяющая добиться той же минутной вентиляции, что и до перевода больного на протективную вентиляцию (с V_T 6 мл/кг)
PEEP	Рекомендован выбор такого уровня PEEP, чтобы добиться давления плато в диапазоне 28-30 см H_2O, и при этом, общее PEEP (PEEP + PEEPi) не превышало бы 20 см H_2O, и не было бы ниже 5 см H_2O, т.е. PEEP должно быть в диапазоне 5–20 см H_2O. Изначально PEEP выставляется на 8–10 см H_2O, затем повышается на 2 см H_2O каждые 3-5 мин для достижения нужного давления плато (28-30 см H_2O). При использовании V_T 6 мл/кг, такой уровень PEEP обычно не вызывает нарушения гемодинамики. При возникновении артериальной гипотензии во время повышения уровня PEEP, рекомендована временная отсрочка повышения PEEP до восполнения объема циркулирующей жидкости.
FiO_2	Рекомендовано использование FiO_2 30–100%, которая регулируется для достижения показателей оксигенации: • 88 % $\leq SpO_2 \leq$ 95 % • 55 мм рт ст. $\leq PaO_2 \leq$ 80 мм рт ст.
Седация - миорелаксация	При тяжелых формах ОРДС в течение первых 24–48 часов рекомендована глубокая седация и начальная миорелаксация больного. Затем необходима адаптация седации для достижения частоты дыхания ≤ 35/мин, хорошей синхронизации больного с респиратором.
Маневры рекрутирова-ния	Маневры рекрутирования не могут быть рекомендованы для всех больных ОРДС. Маневры рекрутирования рекомендованы при развитии тяжелой десатурации во время случайного отсоединения контура от респиратора или аспирации секрета. Так как проведение данной процедуры может осложниться гемодинамическими нарушениями и баротравмой, маневры рекрутирования должны проводиться врачом (не медсестрой!), под тщательным клиническим контролем параметров больного. Методика проведения маневра: CPAP 40 см H_2O в течение 40 сек или транзиторное повышение PEEP (для достижения давления плато = 40 см H_2O).
Трахеальная аспирация.	Для предотвращения дерекрутирования и десатурации рекомендовано проведение аспирации трахеобронхиального секрета без отсоединения контура от респиратора. Для защиты медицинского персонала рекомендовано использование закрытой системы аспирации.
Увлажнение вдыхаемой смеси.	Метод выбора кондиционирования воздушной смеси в данной ситуации – тепловлагообменник (ТВО). При развитии респираторного ацидоза необходимо заменить ТВО на увлажнитель-подогреватель (для уменьшения инструментального мертвого пространства).
Фильтрация выдыхаемой смеси.	Фильтр между экспираторным контуром и экспираторным блоком респиратора позволяет защитить окружающую среду от вирусной контаминации. Фильтр абсолютно необходим, если используется увлажнитель-подогреватель. Установка фильтра в экспираторный контур позволяет избежать контаминации окружающей среды, независимо от способа увлажнения. В случае использования увлажнителя-подогревателя данный фильтр должен меняться регулярно, т.к. происходит его заполнение влагой.

Прональная позиция.	• Сеансы от 6 до 18 часов; • Оценка эффективности: PaO_2 через 1 и 4 часа; • Фиксация интубационной трубки и катетеров во время смены позиции; • Профилактика пролежней +++; • Изменение положения головы и рук каждый час.
Ингаляционный NO.	• Начальная доза: 5 ppm; • Подача газа в инспираторный контур; • Использование привычных систем доставки для отделения; • Оптимально – синхронизация с инсуффляцией (OptiNO®); • Ежедневные попытки снижения дозы (2.5, 1, 0.5 ppm).
Отлучение от респиратора	Рекомендовано ежедневное проведение сеанса спонтанной вентиляции у больных, которые соответствуют следующим критериям: • Отсутствие потребности в вазопрессорах; • Отсутствие седации; • Выполнение простых команд. Рекомендовано проводить сеанс спонтанной вентиляции в режиме: PS 7 см H_2O, PEEP = 0, FiO_2 от 21 до 40%. Максимальная продолжительность сеанса – 2 часа, при плохой переносимости спонтанной вентиляции необходимо его немедленное прекращение. При хорошей переносимости сеанса спонтанной вентиляции больному показана экстубация.

9.1. Неинвазивная вентиляция легких.

В отличие от традиционной респираторной поддержки, неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), т.е. вентиляционное пособие без постановки искусственных дыхательных путей (интубационной или трахеостомической трубок), позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений, в то же время, обеспечивая эффективное восстановление газообмена и достижение разгрузки дыхательной мускулатуры у больных с ОДН. Во время НВЛ взаимосвязь пациент-респиратор осуществляется при помощи носовых или лицевых масок, больной находится в сознании и, как правило, не требуется применения седативных и миорелаксирующих препаратов. Следует подчеркнуть, что для проведения НВЛ необходим строгий отбор больных ОРДС, главными критериями являются сохранение сознания и кооперативность больного, а также стабильная гемодинамика.

Несмотря на то, что НВЛ может успешно применяться в качестве метода респираторной поддержки у небольшой группы больных ОРДС [C], существуют определенные опасения относительно возможности использования НВЛ у больных гриппом. НВЛ представляет собой респираторную поддержку с утечкой, и поэтому из контура респиратора в окружающую среду от больного может поступать аэрозоль, содержащий вирус гриппа, что является прямой угрозой заражения медицинского персонала.

Согласно рекомендациям Европейского Респираторного Общества, НВЛ не рекомендуется в качестве альтернативы инвазивной вентиляции для больных с пневмонией/ОРДС, вызванными вирусом гриппа A/H1N1/09, т.е. при тяжелой гипоксемической ОДН.

В контексте гриппа НВЛ может рассматриваться:

- Для предотвращения дальнейшего ухудшения и потребности в интубации у пациентов с острой гиперкапнической ОДН средней и легкой степени тяжести из-за обострения хронических легочных заболеваний, вторичных по отношению к гриппозной инфекции, при отсутствии пневмонии, рефракторной гипоксемии и полиорганной недостаточности.
- Для предотвращения дальнейшего ухудшения и потребности в интубации у пациентов инфицированных вирусом гриппа с ОДН и/или дистресс-синдромом вследствие кардиогенного отека легких, при отсутствии пневмонии, рефракторной гипоксемии и полиорганной недостаточности.
- Для предотвращения пост-экстубационной ОДН у пациентов с ОРДС, вторичным по отношению к гриппозной инфекции, преимущественно в тех случаях, когда пациент уже больше не заражен.

9.2. Дополнительные методы улучшения оксигенации.

Ведение наиболее сложных случаев ОРДС, при которых предложенные методы респираторной поддержки не позволяют добиться необходимых уровней оксигенации или альвеолярной вентиляции или ограничения риска баро- и волюмотравмы, в первую очередь, должно быть основано на индивидуальном анализе каждого клинического случая. В ряде ОРИТ, при условии доступности технического оборудования и опыта персонала, кроме респираторной поддержки у больных гриппом с крайне тяжелой гипоксемией использовались такие методы терапии, как маневры рекрутирования **[C]**, высокочастотная осцилляторная вентиляция **[D]**, экстракорпоральная мембранная оксигенация **[C]**, ингаляционный оксид азота **[D]** и прональная позиция **[B]**.

9.3. Экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Крайне тяжелые случаи ОРДС могут потребовать проведения **экстракорпоральной мембранной оксигенации** (ЭКМО) **[C]**. Быстрота прогрессирования ОРДС у больных с гриппом диктует необходимость осуществить заблаговременный контакт с центром, располагающим возможностями проведения ЭКМО. ЭКМО проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии: стационары, в которых есть специалисты, в т.ч. хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации, настройкой ЭКМО.

Потенциальные показания к ЕСМО:

• Рефрактерная гипоксемия: $PaO2/FiO2 < 50$ мм рт. ст., персистирующая*;

несмотря на $FiO2 > 80\%$ + PEEP (≤ 20 см H2O) при Pplat = 32 см H2O + прональная позиция +/- ингаляционный NO;

• Давление плато ≥ 35 см H2O

несмотря на снижение PEEP до 5 см H2O и снижение VT до минимального значения (4 мл/кг) и pH ≥ 7,15.

* Характер персистирования зависит от динамики процесса (несколько часов для быстропрогрессирующих состояний и до 48 часов в случае стабилизации)

Противопоказания к ЕСМО:

• Тяжелые сопутствующие заболевания, с предсказанной продолжительностью жизни больного не более 5 лет;

• Полиорганная недостаточность и SAPS II > 90 баллов или SOFA > 15 баллов;

• Немедикаментозная кома (вследствие инсульта);

• Решение об ограничении терапии;

• Техническая невозможность венозного или артериального доступа;

• ИМТ > 40 кг/$м^2$.

10. Профилактика и инфекционный контроль в медицинских учреждениях при оказании помощи пациентам с подтвержденным или подозреваемым гриппом.

В настоящее время перед медицинскими учреждениями стоит задача оказания помощи пациентам, инфицированным гриппом. Для минимизации передачи инфекции работникам здравоохранения, пациентам и посетителям крайне важно, чтобы работники здравоохранения соблюдали надлежащие меры предосторожности в области инфекционного контроля во время ухода за пациентами с гриппоподобными симптомами, особенно в районах, пораженных вспышками гриппа.

Передача вируса гриппа от человека человеку происходит, главным образом, воздушно-капельным путем. Поэтому, меры предосторожности в области инфекционного контроля по отношению к пациентам с подозреваемым или подтвержденным гриппом и к пациентам с гриппоподобными симптомами должны быть направлены, в первую очередь, на борьбу против распространения капель из дыхательных путей [C]:

- использовать медицинскую или хирургическую маску;
- придавать особое значение гигиене рук;
- обеспечивать помещения и средства для гигиены рук.
- использовать халат и чистые перчатки.

Процедуры, при которых образуются аэрозоли (например, удаление жидкости из дыхательных путей, интубация, реанимация, бронхоскопия, аутопсия), связаны с повышенным

риском передачи инфекции, и меры предосторожности в области инфекционного контроля должны включать использование:

- респиратора для защиты от попадания частиц (например, EU FFP2, US NIOSH-certified N95);
- средств защиты для глаз (очки);
- чистого, нестерильного халата с длинными рукавами;
- перчаток (для некоторых из этих процедур необходимы стерильные перчатки).

11. Ключевые положения клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа

Краткое описание клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа

Сила рекомендаций	**Методы**	**Стратегия**
A	Противовирусная терапия	Если показано лечение, рекомендуется ранее его начало с применением осельтамивира и занамивира. Продленное лечение осельтамивиром (по меньшей мере, в течение 10 дней) и увеличенные дозы (до 150 мг для взрослых два раза в день) следует предусматривать при лечении случаев тяжелого заболевания. При отсутствии ответа на первичную терапию, возможно назначение двойной антивирусной терапии: Ингавирин® + осельтамивир.
C	Антибиотики	При подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии антибактериальная терапия должна проводиться в соответствии с принятыми рекомендациями по ведению больных с внебольничной пневмонией. В случае использования антибиотиков при подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию у пациентов с гриппом, необходимо, по возможности, руководствоваться результатами микробиологических исследований.
B	Глюкокортикостероиды	Назначать дозу системных кортикостероидов от умеренной до высокой НЕ рекомендуется в качестве дополнительного средства лечения при гриппе H1N1. Их польза не доказана, и их воздействие может быть потенциально вредным.
D	Нестероидные противовоспалительные средства, жаропонижающие средства	Парацетамол или ацетаминофен, назначаемые перорально или в виде свечей. Избегать назначения салицилатов (аспирина и продуктов, содержащих аспирин) детям и молодежи (моложе 18 лет) вследствие риска развития синдрома Рейе.
C	N-ацетилцистеин (NAC)	Назначение больным ОРДС высоких доз NAC (40-150 мг/кг веса в сутки) ускоряет разрешение ОРДС, повышает индекс оксигенации и уменьшает длительность респираторной поддержки

D	Кислородотерапия	Контролировать насыщение кислородом и поддерживать SpO_2 на уровне 88-95% (при беременности -92-95%). Высокая концентрация кислорода может потребоваться при тяжелой форме заболевания.
A	Механическая вентиляция легких	При развитии ОРДС применяется протективная вентиляция легких, с использованием малых V_T и подхода «открытого легкого» (целевые $V_T \approx 6$ мл/кг, $P_{PLAT} < 30\text{-}35$ см H_2O).
C	Неинвазивная вентиляция легких	НВЛ не рекомендуется в качестве альтернативы инвазивной вентиляции для больных с пневмонией/ОРДС, вызванными вирусом гриппа, т.е. при тяжелой гипоксемической ОДН.
C	Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).	Крайне тяжелые случаи ОРДС могут потребовать проведения ЭКМО. ЭКМО проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии: стационары, в которых есть специалисты, в т.ч. хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации, настройкой ЭКМО.
C	Профилактика и инфекционный контроль в медицинских учреждениях	Стандартные меры плюс меры предосторожности по предупреждению передачи воздушно-капельным путем. В случае выполнения процедур, связанных с образованием аэрозолей, необходимо использовать соответствующий защитный респиратор (N95, FFP2 или аналогичный), защиту для глаз, халаты и перчатки и проводить данную процедуру в помещении, вентилируемым надлежащим образом, которое может быть оборудовано средствами естественной или принудительной вентиляции в соответствии с руководством ВОЗ.